



ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Can they be improved?☆

Luís Ferreira Santos^{a,*}, Telmo Pereira^b, Bruno Rodrigues^a, Emanuel Correia^a,
Davide Moreira^a, Luís Nunes^a, António Costa^a, Luís Elvas^c,
José Carlos Machado^{d,e}, Sérgio Castedo^{d,e}, Carla Henriques^f, Ana Matos^f,
Oliveira Santos^a

^a Serviço de Cardiologia, Hospital São Teotónio, EPE Viseu, Viseu, Portugal

^b Departamento de Cardiopneumologia, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

^c Serviço de Cardiologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^d IPATIMUP, Porto, Portugal

^e Serviço de Genética Médica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^f Departamento de Matemática, Instituto Politécnico de Viseu, Viseu, Portugal

Received 7 January 2011; accepted 22 September 2011

Available online 21 April 2012

KEYWORDS

Brugada syndrome;
Diagnostic score;
SCN5A gene

Abstract

Introduction: Diagnosis of Brugada syndrome (BS) currently requires documentation of a characteristic repolarization pattern (type 1 Brugada ECG). Mutations in the *SCN5A* gene, which codes for sodium channel $\text{Na}_v 1.5$, are found in 38% of familial cases of BS. Sodium current dysfunction negatively affects the cardiac fast response action potential, particularly in atrial and ventricular myocytes and in the fast-conducting Purkinje system.

Objectives: To detect carriers of *SCN5A* mutations without using the characteristic repolarization pattern (type 1 Brugada ECG).

Methods: Of a total of 141 members of three different families including 55 carriers of two nonsense *SCN5A* mutations causing BS, all those aged over 16 (113 individuals, 42 carriers) were studied. The PR interval (PR) and QT dispersion (QTd) between leads V1 and V3 were measured on conventional ECG. Using signal-averaged ECG the total duration of the filtered QRS complex (fQRS), the root-mean-square (RMS40) and the low-amplitude signal (LAS) were measured. The following procedures were developed to detect carriers: (1) a screening test (ScreenTest) with $\text{PS (PR + fQRS)} \geq 250$ (250 ms is 80% of the theoretical maximum in healthy individuals); and (2) a diagnostic test (DiagTest) for the simultaneous fulfillment of four conditions: $\text{PS} \geq 250$ and $\text{QTd} \geq 10$ and $\text{LAS} > 26$ and $\text{RMS40} \leq 29$ (the latter two cut-offs are approximately 70% of the theoretical maximum in healthy carriers).

☆ Please cite this article as: Santos, L; Critérios de diagnóstico da Síndrome de Brugada. Podemos melhorar? Rev Port Cardiol. 2012.
doi:10.1016/j.repc.2011.09.023

* Corresponding author.

E-mail address: luisferreirasantos@gmail.com (L.F. Santos).

Results: Significant differences in PR, QTd, fQRS, RMS40 and LAS were found between carriers and non-carriers. The *SCN5A* gene was associated with all these variables, the strongest association being with PR. Both tests were applied to 63 family members (38 carriers). The ScreenTest was positive in 38 of 38 carriers, with eight false positives in 27 non-carriers (sensitivity [SE] = 100% and specificity [SP] = 66.67%). From ROC curve analysis a cut-off of PS = 252.5 shows SE = 100% and SP = 76% and a cut-off of PS = 260 shows SE = 94.7% and SP = 84%. The DiagTest was positive in 36 of 38 carriers, with three false positives: SE = 94.74% and SP = 88.89%. From ROC curve analysis a multivariate logistic model identifies a cut-off with SE = 92% and SP = 92%. In the same group the SE and SP of the characteristic spontaneous repolarization pattern (type 1 Brugada ECG) to detect carriers were 52.4% and 97.2%, respectively, and the difference between the SE of the DiagTest and of the typical repolarization pattern is statistically significant.

Conclusions: The ScreenTest and DiagTest are more effective tools than the characteristic repolarization pattern to discriminate between carriers and non-carriers of these two nonsense *SCN5A* mutations. We suggest their use in first-degree relatives of Brugada patients when the results of genetic testing are not available, in a score of disease probability in individuals with idiopathic Brugada ECG, and in patients with arrhythmias or other Brugada-related symptoms presenting type 2 or type 3 Brugada ECG.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Brugada;
Score diagnóstico;
SCN5A

Crítérios de diagnóstico da Síndrome de Brugada. Podemos melhorar?

Resumo

Introdução: Atualmente, o diagnóstico da Síndrome de Brugada (SB) obriga à documentação do padrão eletrocardiográfico de repolarização característico denominado tipo 1. Em 38% dos casos familiares desta entidade encontra-se uma mutação do gene *SCN5A* responsável pela síntese do canal de sódio $Na_v1.5$. A disfunção desta corrente de sódio repercute-se no potencial de ação cardíaco de resposta rápida, fundamentalmente nos miócitos auriculares, nas fibras de Purkinje e nos miócitos ventriculares.

Objetivos: Detetar portadores de mutação do *SCN5A* sem recorrer ao padrão de repolarização no ECG.

Métodos: A partir de 3 famílias e de um total de 141 elementos, dos quais 55 portadores (P+) de duas mutações *non-sense* específicas do *SCN5A* causadoras de SB, foram estudados os maiores de 16 anos (113 elementos/42 P+). Foi medido no ECG o intervalo PR (PR) em DII e dispersão QT (dQT) entre V1 e V3. No ECG de alta resolução (ECGAR) determinado o QRS filtrado (QRSf), *root-mean square* (RMS40) e *low-averaged signal* (LAS). Para detetar P+ foi criado: 1) um teste de rastreio (TesteRas) constituído pelo intervalo PS (PR+QRSf) ≥ 250 (250 ms corresponde a 80% do valor teórico máximo deste intervalo em saudáveis) e 2) um teste diagnóstico (TesteDx) que resulta do cumprimento simultâneo de 4 condições: PS ≥ 250 e dQT > 10 e LAS ≥ 26 e RMS40 ≤ 29 (estes 2 últimos valores correspondem aproximadamente a 70% do valor teórico máximo em saudáveis).

Resultados: Encontradas diferenças significativas entre os P+ versus não portadores (P-) do PR, da dQT, do QRSf, do LAS e da RMS40. O gene está associado a todas estas variáveis, sendo a associação mais forte com o PR. A 63 elementos (38 P+) foi aplicado o TesteRas e o TesteDx. O TesteRas foi positivo em 38 de 38 P+ com 8 falsos positivos em 27 P- (sensibilidade [S] = 100% e especificidade [E] = 66,67%). Na curva Roc para este teste o *cut-off* PS = 252,5 tem S = 100% e E = 76% e o *cut-off* PS=260 tem S = 94,7% e E = 84%. O TesteDx foi positivo em 36 de 38 P+ com 3 falsos positivos: S = 94,74% e E = 88,89%. Por modelo logístico multivariado identifica-se um *cut-off* através da curva Roc com S = 92% e E = 92%. A S e E de diagnóstico do ECG espontâneo usando o padrão de repolarização tipo 1 no mesmo grupo de doentes foram de 52,4% e 97,2%, respetivamente (a diferença de S entre o TesteDx e o padrão de repolarização no ECG é estatisticamente significativa).

Conclusões: O TesteRas e o TesteDx são uma ferramenta mais eficaz do que o padrão de repolarização típico para distinguir entre P+ e P- destas duas mutações *non-sense* do *SCN5A*. Sugerimos a sua utilização em familiares diretos de casos índice com SB, quando o resultado genético (ainda) não está disponível e num *score* de probabilidade de doença em indivíduos com ECG de Brugada idiopático ou em indivíduos com sintomas relacionados com arritmias e padrão de repolarização tipo 2 ou 3 de Brugada.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3020566>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3020566>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)